INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°20

BUSCA REALIZADA EM 30 DE ABRIL DE 2020

APRESENTAÇÃO:

Essa é uma produção do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), que tem como missão promover a ciência e tecnologia e o uso de evidências científicas para a tomada de decisão do SUS, tendo como principal atribuição o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no Brasil, de modo a direcionar os investimentos realizados em pesquisa pelo Governo Federal às necessidades de saúde pública.

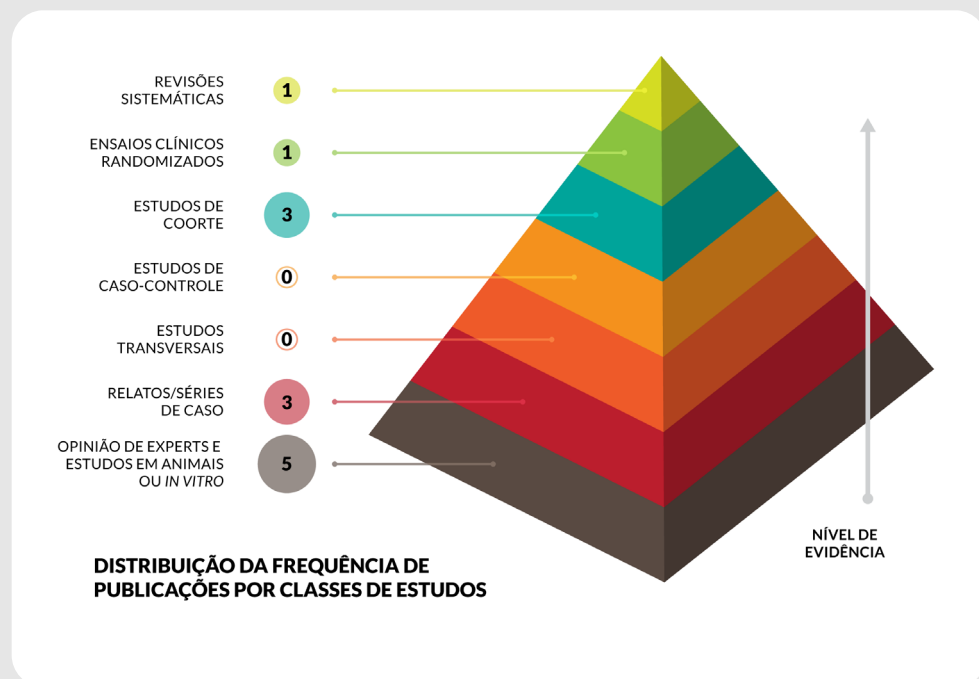
OBJETIVO:

Informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, o informe apresenta também uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros).

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 13 ARTIGOS E 10 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência de publicações por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

LOPINAVIR/RITONAVIR, CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA, REMDESIVIR, FAVIPIRAVIR, INTERFERON E RIBAVARINA

DIRETRIZES DE MANEJO CLÍNICO \ COREIA DO SUL

Trata-se de diretrizes clínicas para o manejo da COVID-19 compilada por especialistas e baseada em evidências. Foram realizadas buscas no Pubmed sobre tratamento para SARS, MERS e COVID-19. A força das recomendações e nível da evidência foram determinados pelos critérios da Sociedade de Doenças Infecciosas da América. A) Pergunta 1: Há alguma terapia antiviral recomendada para pacientes com COVID-19? Não há terapia antiviral com eficácia comprovada para COVID-19. Medicamentos antivirais podem ser empregados por tentativa pelos profissionais. B) Pergunta 2: Para quais pacientes a terapia antiviral é considerada? O uso da terapia antiviral pode ser considerado em pacientes com COVID-19 confirmada com evolução moderada a grave, incluindo pneumonia, com piora nos achados clínicos e com probabilidade de progredir para doença grave (idosos, portadores de doenças crônicas e pacientes imunocomprometidos). C) Pergunta 3: Qual o momento mais apropriado para iniciar a terapia com antivirais? Os agentes antivirais devem ser administrados logo após o diagnóstico ou o mais cedo possível. Para pacientes com sintomas graves e forte suspeita de COVID-19, mas que ainda não receberam testes confirmatórios, a terapia antiviral pode ser iniciada antes que os resultados sejam confirmados. D) Pergunta 4: Quais antivirais podem ser usados? Como o fosfato de cloroquina não está disponível na Coreia, a hidroxicloroquina pode ser administrada em uma dose de 800 mg/dia no primeiro dia, seguida de 400 mg/dia. LPV/r (Kaletra®) 400 mg/100 mg pode ser usado até duas vezes por dia, quando usado sozinho. As formulações de xarope podem ser usadas em pacientes pediátricos (consulte doses e usos pediátricos). A monoterapia com interferon tipo I (IFN) não é recomendada para pacientes com COVID-19. Se o IFN do tipo I for considerado, recomenda-se uma terapia combinada com o IFN do tipo I e o LPV/r (Kaletra®). No entanto, como os efeitos esperados do IFN tipo I podem variar dependendo do estágio da doença (estágio inicial ou tardio), esse aspecto deve ser levado em consideração adicional. De várias formas de IFN do tipo I, o IFN-β1b é recomendado como o agente na COVID-19. O remdesivir está em teste clínico para COVID-19 em outros países e só pode ser usado em ensaios clínicos. Na Coreia, o favipiravir pode ser usado em ensaios clínicos após a aprovação do Ministério da Segurança de Alimentos e Medicamentos. A ribavirina não é recomendada como terapia de primeira linha devido a reações adversas comuns. No entanto, se medicamentos de primeira linha não puderem ser usados ou considerados ineficazes, a terapia combinada com LPV/r ou IFN pode ser considerada. No entanto, a monoterapia com ribavirina não é recomendada. E) Pergunta 5: Por quanto tempo os agentes antivirais podem ser administrados? Geralmente, os agentes antivirais são recomendados por 7 a 10 dias; no entanto, a duração pode ser reduzida ou prolongada, dependendo do status do paciente e das atualizações recentes. F) Pergunta 6: É possível usar outros tratamentos farmacológicos que não antivirais? O uso rotineiro de esteroides não é recomendado, pois a exposição a longo prazo está associada a vários efeitos adversos. No entanto, quando outras indicações para esteroides estão presentes, incluindo agravamento da asma e choque séptico grave, o uso de esteroides pode ser considerado. Imunoglobulina intravenosa (IVIG) não é recomendada rotineiramente para COVID-19. No entanto, pode ser considerada em casos de sepse. O uso rotineiro de inibidores da neuraminidase, agentes anti-influenza, não é recomendado para o tratamento de COVID-19. Os agentes anti-influenza podem

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

ser usados quando houver co-infecção com influenza ou forte suspeita de co-infecção. O uso rotineiro de antibióticos não é recomendado para o tratamento de COVID-19. No entanto, antibióticos podem ser usados quando houver suspeita ou co-infecção bacteriana. G) Pergunta 7: Terapia com plasma convalescente é recomendada? Embora sejam necessários estudos em larga escala, a terapia com plasma convalescente pode ser mencionada como uma opção para o COVID-19, pois pode ajudar no prognóstico e na progressão da doença. No entanto, como a quantidade de anticorpos pode variar dependendo da gravidade da doença e do momento da coleta, os doadores devem ser selecionados com cuidado.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AGREE para avaliação de diretrizes clínicas, 17 de 23 critérios foram atendidos, caracterizando boa qualidade metodológica. O estudo não capturou as visões e preferências de sua população-alvo e não demonstrou a estratégia de busca utilizada. Ademais, as diretrizes falharam em abordar os seguintes itens: facilitadores e barreiras para as recomendações; conselhos sobre a implementação das ações; os recursos necessários; e os critérios para monitoramento da implementação das recomendações clínicas.

REMDESIVIR

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *CHINA*

Neste ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, os pesquisadores avaliaram a eficácia e a segurança do remdesivir intravenoso (200 mg no 1º dia, seguido de 100 mg nos dias 2 a 10, em infusões diárias únicas) em adultos (idade ≥ 18 anos) hospitalizados com COVID-19 grave. O desfecho primário (eficácia) utilizado foi o tempo para melhora clínica em 28 dias após a randomização (traduzido pelo tempo necessário para um declínio de dois níveis, em uma escala ordinal de seis pontos [1= alta, até 6= morte], ou tempo para alta hospitalar, o que ocorrer primeiro). Os pacientes foram divididos aleatoriamente em uma proporção de 2:1, onde 158 receberam o remdesivir, enquanto que 79 receberam placebo. Não houve diferença clínica estatisticamente significativa entre o tempo para melhora clínica entre os grupos do remdesivir (mediana 21 dias [IQR 13.0–28.0]) versus placebo (mediana 23 dias [IQR: 15,0-28,0]), [IC 95% 0,87-1,75]. Contudo, para os pacientes que receberam remdesivir ou placebo nos 10 dias após o início dos sintomas (população ITT), aqueles que receberam remdesivir tiveram um tempo numericamente mais rápido para a melhora clínica (mediana de 18 dias [IQR 12,0-28,0]) do que aqueles que receberam placebo (mediana 23 dias [15,0-28,0]); HR 1,52 [0,95-2,43]. Em relação à segurança, eventos adversos foram relatados em 102 (66%) dos 155 pacientes no grupo do remdesivir versus 50 (64%) de 78, no grupo placebo. O remdesivir foi interrompido precocemente devido a eventos adversos em 18 pacientes (12%) versus quatro pacientes (5%) no grupo placebo. A mortalidade em 28 dias foi semelhante entre os dois grupos (22 [14%] no grupo remdesivir *vs* 10 [13%] no grupo placebo). Os autores concluem informando que não houve associação do remdesivir a benefícios clínicos estatisticamente significativos. No entanto, os resultados da redução numérica no tempo de melhora clínica, naqueles pacientes tratados mais cedo com remdesivir, requerem confirmação em estudos mais robustos.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta para avaliação do risco de viés da Cochrane: o estudo tem risco de viés moderado a baixo. 1) Geração da sequência aleatória: geração de números randômicos por computador (baixo risco de viés). 2) Ocultação de alocação: envelopes sequenciais numerados, não é claro se são opacos (risco de viés incerto). 3) Cegamento de participantes e profissionais: o estudo menciona ser duplo cego, mas não dá informações suficientes para avaliação de cegamento (risco de viés incerto). 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: informação insuficiente para julgar (risco de viés incerto). 5) Desfechos incompletos: 12% de participantes no grupo remdesivir deixaram o estudo por causa de eventos adversos (alto risco de viés). 6) Relato de desfecho seletivo: os desfechos previstos no protocolo foram relatados no estudo (baixo risco de viés). 7) Outras fontes de viés: o estudo aparenta estar livre de outras fontes de viés (baixo risco de viés).

LOPINAVIR/RITONAVIR E ARBIDOL

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo, com o objetivo de avaliar a eficácia de lopinavir/ritonavir (LR) sozinho ou combinado com arbidol (Arb), no tratamento de pacientes hospitalizados por COVID-19. Um dos grupos com 34 participantes recebeu tratamento com LR e outro com 39 participantes recebeu LR associado com Arbidol (umifenovir). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas do percentual de cura entre os dois grupos (LR= 92,3% e LR+Arb=97,1%). No grupo por intenção de tratar (*intention-to-treat*), a combinação de LR+Arb reduziu em 1,5 dias o tempo de internação (12,5 *vs* 14 dias). O percentual de *clearence* do RNA viral foi de 92,3 no grupo LR e 97,1 no grupo LR+Arb. O tempo médio para o RT-PCR se tornar negativo foi de 11,5 (+/- 9,0) dias no grupo LR+Arb, mais longo que no grupo LR (9,9 +/-7,5 dias). Os autores concluíram que o tratamento com lopinavir/ritonavir combinado com arbidol não incrementou a taxa de cura, não reduziu tempo de hospitalização, nem a taxa de negativação do vírus em pacientes com COVID-19 hospitalizados.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, o estudo atendeu 7/11 critérios, o que reflete moderada qualidade metodológica. Dentre as principais limitações apontadas pelos autores está a ausência de randomização da alocação dos tratamentos, o tamanho amostral que deveria ser de pelo menos 300 participantes; e o não balanceamento das diferenças entre sexo e idade nos dois grupos. Cabe ressaltar ainda, que este estudo é *pré-print*, ainda não foi aprovado em revista revisada por pares.

UMIFENOVIR

COORTE \ *CHINA*

Os autores descrevem uma coorte retrospectiva que teve como objetivo investigar a eficácia e a segurança do antiviral umifenovir contra o SARS-CoV-2, em 81 pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada. Pacientes sem necessidade de terapia intensiva, com idade ≥ 18 anos, dados clínicos completos e confirmação de COVID-19 por RT-PCR foram divididos em dois grupos, baseados no uso ou não do fármaco sob investigação. O grupo umifenovir foi composto por 45 casos, enquanto que o grupo controle, por 36 casos. Segundo os pesquisadores, as características clínicas basais e os parâmetros laboratoriais eram comparáveis entre os dois grupos. Os desfechos de eficácia foram a taxa negativa do teste do ***swab*** da faringe, após uma semana da admissão do paciente, bem como o tempo em dias para a negativação do teste por RT-PCR. Os resultados mostram que, após 7 dias de tratamento, a taxa negativa de SARS-CoV-2 no *swab* da faringe entre os dois grupos foi semelhante (33/45 [73%] *vs* 28/36 [78%]). Da mesma forma, o tempo médio desde o início da doença até a data do primeiro resultado negativo foi comparável entre dois grupos (18 dias [IQR, 12-21] *vs* 16 dias [IQR, 11-21], p> 0,05). Já o tempo médio entre a admissão e o primeiro teste negativo de SARS-CoV-2 foi maior no grupo umifenovir do que no grupo controle (6 dias [IQR, 4-8] *vs* 3 dias [IQR, 1-7], p < 0,05). Nenhum efeito colateral grave foi encontrado no tratamento com umifenovir. Baseado nesses achados, os autores sugerem que o umifenovir pode não ter influência positiva sobre a depuração viral. Concluem, por fim, que, em relação ao tratamento sintomático e de suporte, a adição do umifenovir à terapia parece não melhorar o prognóstico dos pacientes moderados. Alertam, portanto, que essa conclusão precisa ser verificada por meio de ensaios clínicos randomizados.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 06/11 critérios foram atendidos, indicando qualidade metodológica razoável. O estudo apresenta possibilidade alta de viés de seleção. Não houve identificação dos possíveis fatores de confusão do estudo, nem menção sobre estratégias para lidar com esses fatores. A medida de desfecho (teste de *swab* e contagem de ácidos nucleicos patogênicos) não foi realizada de maneira confiável.

METILPREDNISOLONA

COORTE \ *CHINA*

Neste estudo de coorte retrospectiva, os autores avaliaram a influência da administração da metilprednisolona sobre os resultados clínicos de 46 pacientes graves com pneumonia causada por COVID-19. As posologias do corticoide foram determinadas de acordo com as manifestações clínicas, contagem de leucócitos e linfócitos, índice inflamatório e extensão de lesões pulmonares. Todos os 46 pacientes receberam oxigenoterapia; lopinavir/ritonavir, interferon-alfa, antibióticos, antitussígenos e suporte nutricional. Segundo os pesquisadores, não houve diferença significativa de idade, sexo, comorbidades, parâmetros clínicos ou laboratoriais entre os dois grupos. Os autores relataram que a administração precoce, em baixas doses e a curto prazo, de metilprednisolona foi associada

a melhores resultados clínicos em pacientes graves com pneumonia por COVID-19. Tais pacientes apresentaram diminuição mais rápida das concentrações de proteína C-reativa e interleucina-6, e melhora mais rápida dos parâmetros de saturação arterial de oxigênio (SpO2), quando comparados aos pacientes que não usaram o corticoide. Embora nenhuma diferença significativa da taxa de mortalidade entre os dois grupos (P = 0,714) tenha sido observada, o tempo de internação na UTI foi significativamente menor em pacientes tratados com metilprednisolona. Os autores sugerem que seu uso deve ser considerado antes da ocorrência da SARS. No entanto, alertam que futuros ensaios clínicos randomizados devem ser feitos, a fim de confirmar esses achados e avaliar tais resultados a médio e longo prazo, após alta hospitalar dos pacientes.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 07/11 critérios foram atendidos, indicando boa qualidade metodológica. Não houve identificação dos possíveis fatores de confusão do estudo, nem menção sobre estratégias para lidar com esses fatores. Não há informação sobre as análises estatísticas utilizadas para examinar os dados do estudo.

HIDROXICLOROQUINA

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Descrição de caso de paciente, sexo feminino, 39 anos, com cardiomiopatia com fração de ejeção de 40-45%, com reparo prévio de válvula mitral e artrite reumatoide em uso de HCQ (VO, 200mg por dia). A paciente relata sintomas leves de febre, dor de garganta e rinorreia e resultado positivo por RT-PCR para COVID-19, além de estar de quarentena em casa. Os sintomas evoluíram para tosse produtiva leve, dispneia, dor corporal generalizada, cefaleia tensional, mialgia, fadiga, náusea e diarreia. Após uma semana de início dos sintomas, a paciente foi admitida no Hospital. Estava normotensa, febril e com exame físico normal. Em exame de imagem, demonstrou infiltrações pulmonares. Em exames laboratoriais: glóbulos brancos: 5,1 [normais 3,6-11 × 109 células/L], linfocitopenia: 0,64 [normal 0,90-2,90 × 109 células/L], razão de neutrófilos-linfócitos: 6,1, plaquetas: 164 [150-400 x 109 células normais por litro], depuração da creatinina> 60 mL/min e transaminases e bilirrubina normais. Após dois dias de hospitalização, os sintomas foram resolvidos e a paciente recebeu alta. Continuou em uso da HCQ (VO, 200mg por dia). Durante a hospitalização, não foi iniciado anti-inflamatório, nem antiviral. Foi caracterizado o estágio leve da doença. Os autores sugerem que, embora a dose seja baixa quando comparada a dose de tratamento e profilaxia da COVID-19, a cronicidade do uso poderia mitigar essa diferença. Salientam que deve levar em consideração a meia-vida desse medicamento (30 dias) e isso configura maior acúmulo celular e extracelular do medicamento em paciente em uso crônico, o que poderia ser comparável ao uso com dose mínima para tratamento da COVID-19. Mesmo considerando esses fatores, a paciente em uso crônico de HCQ desenvolveu a doença e necessitou hospitalização, o que remete a necessidade de estudos com resultados robustos sobre o uso da HCQ na presença ou ausência de comorbidades. Portanto, não há dados que apoiem o uso da HCQ como terapia profilática.[6]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 06/08 critérios foram atendidos, indicando moderada qualidade metodológica do estudo. Não ficou claro a realização de um novo teste de RT-PCR a fim de verificar se estava negativo, bem como o acompanhamento da paciente após a alta hospitalar com a realização de um novo exame de imagem. O estudo clínico citado sobre o uso profilático de HCQ está sendo realizado, mas sem resultados disponíveis.

TOCILIZUMABE

REVISÃO NARRATIVA\ *ARÁBIA SAUDITA*

Processos inflamatórios causados pela liberação de citocinas pró-inflamatórias são frequentemente observados em acometidos por COVID-19. O uso de antagonista do receptor da interleucina-6 (ILS), tocilizumabe, é uma terapia potencial. Contudo, as evidências científicas quanto a eficácia não estão bem estabelecidas. O estudo em questão reporta dois casos de pacientes hospitalizados por COVID-19 e que foram tratados com tocilizumabe. Ambos apresentavam quadros de síndrome de liberação de citocinas com níveis de altos de IL-6, e receberam tratamento inicial com hidroxicloroquina/azitromicina. Após agravamento dos quadros, foi administrado tocilizumabe, dose única de 400 mg IV para o caso 1, e duas doses para o caso 2 (560 mg IV e 700 mg IV). Mesmo com redução das concentrações de proteína C-reativa após o tocilizumabe, o quadro dos casos se agravou, levando-os a óbito. Um dos casos desenvolveu miocardite viral após a administração de tocilizumabe. Os autores discutem que o uso *off-label* de tocilizumabe no tratamento da COVID-19 não tem demonstrado eficácia, e que resultados de estudos clínicos são determinantes para a definição de uma terapêutica. Por último, recomendam a administração do medicamento apenas em um contexto de ensaio clínico.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, foram atendidos 7/8 critérios, demonstrando boa qualidade metodológica. Uma fragilidade é o fato dos autores não descreverem com clareza o papel de outros medicamentos administrados e suas possíveis interações e resultados, os quais possivelmente também tem implicações no desfecho dos pacientes.

DARUNAVIR

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

O lopinavir e darunavir, medicamentos inibidores de protease do HIV, estão sendo propostos atualmente para o tratamento da COVID-19. Neste artigo, os autores relatam o caso de três indivíduos HIV positivos, com bom estado imunovirológico, em regime antirretroviral contendo

darunavir, diagnosticados com COVID-19. O primeiro caso era de um homem de 62 anos que fazia uso de darunavir/cobicistat 800/150 mg e lamivudina 300 mg uma vez ao dia como regime antiviral e também estava em terapia de manutenção com doxazosina, metoprolol e amlodipina para hipertensão arterial e cardiopatia isquêmica. O darunavir/cobicistat foi substituído por lopinavir/ritonavir mais hidroxicloroquina. Nos dias seguintes, a função respiratória do paciente piorou rapidamente, com necessidade de ventilação mecânica. Na unidade de terapia intensiva, lopinavir/ritonavir mais hidroxicloroquina foram substituídos por tocilizumabe (duas doses) e remdesivir (retirado por lesão hepática aguda após 5 dias) com melhora das condições respiratórias. O segundo caso foi um homem de 63 anos em terapia antirretroviral com darunavir (administrado a 800 mg coformulado com cobicistat, tenofovir alafenamida e emtricitabina), além de tratamento ativo com irbesartan para hipertensão arterial. Na internação, o darunavir/cobicistat foi substituído por lopinavir/ritonavir (além de tenofovir alafenamida mais emtricitabina) e hidroxicloroquina administrada por 5 dias e o paciente teve alta após 10 dias de internação. O terceiro caso foi uma mulher com 57 anos em terapia antirretroviral à base de darunavir (administrada em 800 mg combinada com cobicista e raltegravir). Neste caso, foi mantido o darunavir/cobicistat (não substituído por lopinavir/ritonavir devido a histórico da paciente com baixa tolerabilidade ao medicamento) e a hidroxicloroquina foi adicionada por 7 dias, sendo que a paciente ainda aguardava a confirmação da detecção da carga viral do SARS-CoV-2. Os autores mediram as concentrações plasmáticas de darunavir nos três casos que foi de 1043, 628 e 1683 ng/mL, respectivamente (faixa terapêutica> 500 ng/mL), excluindo uma possível baixa adesão terapêutica dos pacientes. Dada a semelhança estrutural com o lopinavir, o darunavir é um tratamento potencialmente eficaz contra o SARS-CoV-2 e está atualmente sob investigação nos ensaios clínicos de fase III. No entanto, com os relatos apresentados, os autores fornecem evidências preliminares de que o darunavir, pelo menos na dose atualmente adotada de 800 mg, não preveniu a infecção por SARS-CoV-2 em pessoas vivendo com HIV.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 3/8 critérios foram atendidos. Apesar de trazer um alerta sobre uma possível falta de efetividade no darunavir em proteger contra o SARS-CoV-2, relatos de caso não produzem evidências robustas que possam orientar a tomada de decisão.

PLASMA CONVALESCENTE E VACINA

REVISÃO NARRATIVA*SINGAPURA*

O estudo comenta a aplicação de plasma convalescente e possíveis vacinas para o tratamento da COVID-19. Os autores destacam sucesso de estudos *in vivo* que testam vacinas com efeito sobre as proteínas S de vírus MERS-CoV e SARS-CoV. Em adição, vacinas com efeito na ativação de células T também são alvos promissores para a experimentação contra COVID-19. Contudo, observam que a eficácia de vacinas deve contemplar diversos fatores, como adjuvantes e idade dos indivíduos, e levando em conta riscos de imunopatologias. O tratamento por globulinas hiperimunes via plasma convalescente tem se mostrado promissor, com relatos de prevenir a progressão para doenças pulmonares severas em acometidos por COVID-19. Da mesma forma, imunoglobulinas intravenosas

parecem ter respostas anti-inflamatórias. Os autores afirmam que existem poucas evidências sobre a relação dessas terapias e eventuais aumentos de infecção por COVID-19 e que estudos clínicos com esses tratamentos devem ser priorizados nos esforços ao combate da COVID-19.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação metodológica de revisões narrativas. Um análise crítica permite verificar que os autores revisaram um número razoável de estudos e apresentaram os termos e as bases utilizadas nas buscas pelos artigos. Isso demonstra certo rigor metodológico. Contudo, o artigo não se aprofunda nos tratamentos sugeridos e não contribui decisivamente no entendimento sobre os temas.

VITAMINA C

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

O autor faz uma breve revisão de dados da literatura para defender o uso da vitamina C em altas doses como medida preventiva na COVID-19. Descreve que a tempestade de citocinas é observada em infecções virais e bacterianas e resulta em aumento do estresse oxidativo por uma via comum e inespecífica. Como a prevenção e o gerenciamento do estresse oxidativo podem ser realizados com grandes doses de antioxidantes, essa abordagem pode ser aplicável a COVID-19 com altas doses intravenosas de vitamina C, com base no resultado de estudos prévios. Nesses estudos, a aplicação de várias infusões intravenosas de alta dose de vitamina C (por exemplo, 200 mg/kg de peso corporal/dia, divididas em 4 doses) diminuíram a permanência na unidade de terapia intensiva em 7,8%, acompanhada de uma redução significativa na taxa de mortalidade. O uso de suplementação com antioxidantes (como a vitamina C e sulforafano) parecem diminuir a lesão pulmonar inflamatória aguda induzida pelo estresse oxidativo em pacientes que receberam ventilação mecânica. Não obstante, o autor menciona que a vitamina C intravenosa em altas doses foi utilizada com sucesso no tratamento de 50 pacientes com COVID-19 moderado a grave na China, em doses que variaram entre 10 e 20 g por dia, administradas durante um período de 8 a 10 h levando a melhora na oxigenação e todos os pacientes eventualmente se curaram e receberam alta.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de revisões narrativas. Em leitura crítica, o autor faz uma revisão breve de outros artigos que fizeram o uso de vitamina C para tratamento, mas não necessariamente da COVID-19, para defender o seu uso, tratando-se muito mais de um artigo de opinião do que uma revisão propriamente dita. O próprio autor menciona que ainda é necessário o desenvolvimento de um ensaio clínico bem delineado para atestar a eficácia da vitamina C na COVID-19.

IECA (INIBIDOR DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA) E BRA (BLOQUEADOR DE RECEPTOR DE ANGIOTENSINA)

REVISÃO NARRATIVA \ *JAPÃO*

Os autores discorrem sobre a prevalência da COVID-19 em pacientes idosos, com hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares, bem como a hipótese de que o aumento da expressão de receptores de angiotensina II (ECA2), receptor funcional de SARS-CoV-2, possivelmente tornaria esses pacientes mais suscetíveis à COVID-19. Isso porque o uso de bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA) e do inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), classes de medicamentos que esses pacientes utilizam, aumentam a expressão de receptores da ECA2 no sistema cardiovascular e renal, desta forma, isso poderia ser um fator de risco para as infecções por SARS-CoV-2. Além disso, os autores trazem que há a possibilidade, a partir de estudos *in vitro*, da existência de um receptor secundário, além do ECA2, como o CD209L. Os estudos clínicos descritos não demonstram que o uso de IECA e BRA não apresenta efeitos na morbimortalidade da COVID-19. Não há estudos com evidências que direcionem o uso de IECA e BRA como neutro, prejudicial ou benéfico na suscetibilidade de infecção de SARS-CoV-2, bem como na progressão da doença. Os autores reiteram a importância da comunidade médica manter o manejo terapêutico de pacientes que tenham indicação do uso de IECA e BRA e não somente em paciente de alto risco. Recomendação essa que vai ao encontro das declarações divulgadas recentemente pela Sociedade Europeia de Hipertensão, Sociedade Europeia de Cardiologia, Sociedade de Insuficiência Cardíaca da América e Colégio americano de Cardiologia.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em análise crítica desta revisão os autores trazem uma descrição ampla de estudos *in vitro*, *in vivo* e alguns estudos clínicos sobre o uso de IECA e BRA em doenças por SARS-CoV e SARS-COV-2. Os autores não descrevem os critérios utilizados para a seleção dos artigos utilizados nesta revisão. Embora a sua ampla revisão na literatura ratifica que não há ainda nenhum estudo que possa responder o efeito do uso de IECA e BRA na fisiopatologia da COVID-19.

MELATONINA

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS, ISRAEL E RÚSSIA*

Nesta revisão narrativa, os autores discutem o papel da melatonina (MEL) e um possível benefício que teria sobre a prevenção e tratamento da COVID-19. A MEL, um hormônio produzido pela glândula pineal na ausência de luz, tem um papel preponderante sobre o ciclo circadiano, exercendo um forte papel sobre o metabolismo e cuja produção começa a decair com idade, sendo bastante reduzida em idosos. Os morcegos, carregadores naturais de coronavírus, possuem uma concentração plasmática muito alta de MEL, muito maior que os humanos e, em função disso, os autores inicialmente discorrem sobre um possível papel protetor deste hormônio sobre os graves efeitos do coronavírus nesses animais. Em seguida, discorrem sobre uma possível ação da MEL com papel antioxidante, ação anti-

inflamatória, reduzindo a produção de citocinas e auxiliando o sistema imune. Além disso, defendem o uso MEL concomitante a outros tratamentos utilizados para a COVID-19, já que ensaios pré-clínicos, a combinação de MEL com ácido alfa lipóico reduziu os danos renais devido ao estresse oxidativo (causado pela combinação lopinavir/ritonavir), que a MEL aumentou a potência da ribavirina como um agente anti-influenza. Estudos *in vitro* demonstraram que a ribavirina em combinação com a MEL apresenta propriedades para inibir a replicação do vírus da influenza. Os autores defendem que a MEL poderia reduzir a dose necessária de cloroquina/hidroxicloroquina, que o uso concomitante da MEL com prednisona poderia ser mais eficiente para redução do edema pulmonar e que há estudos mostrando redução da fibrose pulmonar pela MEL, podendo ser utilizada como coadjuvante para recuperação após a infecção pelo SARS-CoV-2.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação de revisões narrativas. Em leitura crítica, os autores defendem o uso da melatonina baseado principalmente em estudos *in vitro* e pré-clínicos. A melatonina ainda carece de regulamentação pela Anvisa e sua venda é autorizada somente como suplemento. Ensaios clínicos são necessários para comprovar a efetividade da melatonina, sobretudo na COVID-19.

VACINA

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ *DIVERSOS PAÍSES*

Em levantamento da Organização Mundial da Saúde, com atualização no dia 30 de abril, relata-se que há 8 candidatos a vacinas contra SARS-CoV-2 em fase clínica de avaliação, são elas: vacina do tipo "*Adenovirus type 5 vector*" (*CanSino Biological* Inc. e Instituto de Biotecnologia de Pequim), do tipo "ChAdOx1" (Universidade de Oxford), mRNA (desenvolvida pela BioNTech/*Fosun Pharma*/*Pfizer*) estão em fase 1 e 2 de pesquisa clínica. Já os candidatos dos tipos: "*DNA plasmid vaccine Electroporation device*" (*Inovio Pharmaceuticals*); inativada (Instituto de Produtos Biológicos de Pequim/Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan); inativada com o adjuvante de vacinas Alum (Sinovac); e "LNP-encapsulated mRNA" (Moderna/NIAID) estão na fase 1 de desenvolvimento clínico. Outros 94 candidatos a vacina estão na fase pré-clínica.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. É um levantamento do cenário de desenvolvimento de vacinas para COVID-19, atualizado periodicamente.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

REFERÊNCIAS

1. Kim SB, Huh K, Heo JY, Joo EJ, Kim YJ, Choi WS, *et al.* **Interim Guidelines on Antiviral Therapy for COVID-19**. Infect Chemother. 2020 Jan;52:e18.
2. Wang Y, Zhang D, Du G, *et al.* **Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial**. www.thelancet.com. Published Online April 29, 2020. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9
3. Lan X, Shao C, Zeng X, Wu Z, Xu Y. **Lopinavir-ritonavir alone or combined with arbidol in the treatment of 73 hospitalized patients with COVID-19: a pilot retrospective study**. medRxiv. 1o de janeiro de 2020;2020.04.25.20079079.
4. Lian N, Xie H, Lin S, Huang J, Zhao J, Lin Q, Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective study, Clinical Microbiology and Infection, https://doi.**org/10**.1016/j.cmi.2020.04.026.
5. Wang Y, Jiang W, He Q, *et al.* **A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia**. Signal Transduction and Targeted Therapy (2020) 5:57; DOI: https://doi.org/10.1038/s41392-020-0158-2
6. Dousa KM, Malavade SS, Furin J, Gripshover B, Hatszegi M, Hojat L, *et al.* **SARS-CoV-2 infection in a patient on chronic hydroxychloroquine therapy: Implications for prophylaxis**. IDCases. 2020 Apr 27;:e00778. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00778. [Epub ahead of print]
7. Radbel J, Narayanan N, Bhatt PJ. **Use of tocilizumab for COVID-19 infection-induced cytokine release syndrome: A cautionary case report**. Chest [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.024
8. Riva A, Conti F, Bernacchia D, Pezzati L, Sollima S, Merli S, *et al.* **Darunavir does not prevent SARS-CoV-2 infection in HIV patients**. Pharmacol Res. 2020 Apr 20;157:104826. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104826.
9. Alwis R de, Chen S, Gan ES, Ooi EE. **Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development**. EBioMedicine. 2020;55:102768. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102768
10. Cheng RZ. **Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? Med Drug Discov**. 2020 Mar;5:100028. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100028.
11. Kai H, Kai M. **Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors-lessons from available evidence and insights into COVID-19**. Hypertens Res. 2020 Apr 27. doi: 10.1038/s41440-020-0455-8.
12. Shneider A, Kudriavtsev A, Vakhrusheva A. **Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic? Int Rev Immunol**. 2020 Apr 29:1-10. doi: 10.1080/08830185.2020.1756284.
13. WHO. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 20 April 2020**. 2020. Acesso em: 30/04/2020. Disponível em: https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines
14. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 1:página 1-página 21

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (1º de maio de 2020)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Leonardo Ferreira Machado; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 30/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04368728/ País não declarado	Vacina	BNT162a1; BNT162b1; BNT162b2; BNT162c2 em doses e populações diferentes	Placebo	Ainda não recrutando	30/04/2020	Biontech SE; Pfizer
2	NCT04370262/ EUA	Antimalárico; Inibidor de secreção gástrica	Hidroxicloroquina + Famotidine	Hidroxicloroquina + placebo	Recrutando	30/04/2020	Northwell Health
3	NCT04368988/ Austrália	Vacina	Vacina SARS-CoV-2 rS com ou sem o adjuvante Matrix-M	Placebo	Ainda não recrutando	30/04/2020	Novavax
4	NCT04369742/ EUA	Antimalárico	Hidroxicloroquina	Placebo	Recrutando	30/04/2020	NYU Langone Health|State University of New York - Downstate Medical Center
5	NCT04370236/ EUA	Produto biológico; anti-TNF	XPro1595	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	30/04/2020	Inmune Bio, Inc.
6	NCT04370288/ Irã	Antioxidante	MCN (azul de metileno, vitamina C, N-acetilcisteína)	Tratamento padrão	Recrutando	30/04/2020	Mashhad University of Medical Sciences
7	NCT04370015/ Paquistão	Antimalárico	Hidroxicloroquina	Placebo	Ainda não recrutando	30/04/2020	Services Institute of Medical Sciences, Pakistan
8	NCT04369469/ EUA	Produto biológico; inibidor da C5 do sistema complemento	Ravulizumabe	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	30/04/2020	Alexion Pharmaceuticals

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 30/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
9	NCT04369794/ Brasil	Vacina	Vacina BCG	Placebo	Ainda não recrutando	30/04/2020	University of Campinas, Brazil; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; Instituto de Infectologia Emílio Ribas; Universidade Estadual de Campinas, Unicamp; Pontifícia Universidade Católica de Campinas, PUC-Campinas; Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP; Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp; Federal University of São Paulo; State Hospital Dr. Leandro Franceschini, Sumaré, Unicamp; Paulinia Municipal Hospital
10	NCT04369365/ Austria	Antibiótico sistêmico simples	Azitromicina como profilaxia contra COVID-19 para pacientes com câncer	Placebo	Recrutando	30/04/2020	Prof. Dr. Matthias Preusser; Medical University of Vienna

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Aliança COVID-19 Brasil II: pacientes graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIB para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-Cov-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo *Solidarity*	Instituto Nacional De Infectologia Evandro Chagas – INI /FIOCRUZ
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de cloroquina/ hidroxicloroquina e azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas – HSJ / Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III: Casos Graves – Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo Coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV-2	CEPETI – Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV-2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV-2) – *Brace Corona Trial*	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) – Coalizão COVID-19 Brasil V – pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina *versus* placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV-2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (Sp)
17	08/04/2020	Efetividadede um protocolo de testagem baseado em RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2 sobre a preservação da força de trabalho em saúde, durante a pandemia COVID-19 no Brasil: ensaio clínico randomizado, de grupos paralelos	Empresa Brasileira de Servicos Hospitalares – EBSERH
18	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro – Santos – SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
19	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private Operadora de Saude LTDA
20	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
22	14/04/2020	Efeitos da terapia com nitazoxanida em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio De Janeiro – UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
25	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
26	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	UNIDADE DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA SAMARITANO LTDA
27	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/ Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUCMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
28	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
29	18/04/2020	Estudo clínico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
30	21/04/20	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972